

La continuità terapeutica nel trattamento della malattia psichiatrica

Silvestro La Pia¹, Claudio Mencacci², Marcello Pani³, Edoardo Spina⁴, Adriano Vercellone⁵

¹ Dipartimento di Salute Mentale, Unità Operativa di Salute Mentale di Pollena, ASL Napoli 3 Sud, Napoli - Italy

² Direttore Dipartimento Neuroscienze e Salute Mentale A.O. Fatebenefratelli-Oftalmico, Milano - Italy

³ Dipartimento Farmaceutica e Logistica ESTAR, Servizio Sanitario Regione Toscana - Italy

⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina - Italy

⁵ Dipartimento Farmaceutico, ASL Napoli 3 Sud, Napoli - Italy

Therapeutic continuity in the treatment of psychiatric disorders

Concerns are growing about CNS drug prescription because of professional responsibility. This is due to Regulatory Authorities reimbursement policies aimed at promoting generic drugs because of their cost saving potential; this attitude, however, often does not take into account the primary goal of maintaining patient adherence to therapy. This situation is more complex in the psychiatric setting for chronic patients with cognitive or personality disorders. This article provides a review of regulatory, pharmacological and clinical issues (e.g. compliance) involved in the appropriate prescription of brand and generic drugs. It is important that medical prescribers are aware of these issues in order to comply with good clinical practice – given the specific characteristics of psychiatric patients – for a successful antipsychotic therapy in the era of generic drugs.

Keywords: Psychiatric disorders, CNS drug prescription, Reimbursement, Adherence

Introduzione

Secondo i dati dell'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le persone che nel mondo soffrono di disturbi mentali sono circa 450 milioni (1). In Italia si stima una prevalenza dell'8% nella popolazione generale (2-5). Queste persone sono spesso caratterizzate da difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane, nel lavoro e nei rapporti familiari, e necessitano in genere di una terapia farmacologica somministrata per lunghi periodi di tempo o anche per tutta la vita (6). Così come avviene per molte altre patologie, anche per i disturbi mentali il livello di *compliance* al trattamento prescritto riveste un ruolo fondamentale nell'esito della terapia. Una scarsa *compliance*, oltre a ridurre l'efficacia clinica, determina un aumento dei costi di trattamento (es. visite psichiatriche, visite in Pronto Soccorso, ospedalizzazioni) a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (7, 8).

Il rifiuto di assumere i farmaci (*non-compliance* completa) oppure l'irregolarità nella loro assunzione (*non-compliance* parziale) caratterizzano quasi tutte le patologie a lungo decorso; questi comportamenti sono ampiamente documentati sia nei disturbi schizofrenici sia in quelli dell'umore e determinano

percentuali di interruzione della terapia che variano dal 40% al 70% (9).

Poiché il livello di *compliance* incide in modo rilevante sulla prognosi complessiva del paziente, è necessario, al fine di intervenire precocemente, considerare quali siano i fattori di rischio più frequentemente associati a una scarsa *compliance* alla terapia.

L'OMS descrive il comportamento di un paziente come il risultato di un "mix" di fattori raggruppabili in quattro grandi categorie: i) fattori relativi al trattamento (la terapia), ii) fattori relativi alla relazione terapeutica (il rapporto), iii) fattori sociali (l'ambiente di vita) e iv) fattori individuali (la persona) (10). In riferimento ai fattori associati al trattamento, è stata dimostrata la relazione inversa tra la complessità del trattamento (numero e frequenza delle dosi da assumere, via di somministrazione, dimensione della compressa o sapore del farmaco ecc.) e il livello di *compliance*; ad esempio, vengono spesso preferiti trattamenti caratterizzati da un'unica somministrazione giornaliera (11). Il rapporto con gli operatori sanitari presenti nel servizio e la tipologia del servizio stesso, entro cui tale rapporto si esplica, costituisce l'elemento principale nella continuità del paziente verso la terapia prescritta (fattori relativi alla relazione terapeutica). È importante per il paziente "sentire" che il medico o l'operatore di riferimento siano competenti, coinvolti e sinceramente interessati a lui come individuo (12). Un tale atteggiamento degli operatori sanitari può accrescere la consapevolezza della malattia da parte del paziente, determinando benefici quali la capacità della persona di riconoscere i sintomi della malattia nonché i benefici dell'assunzione dei farmaci nell'evitare le ricadute legate alla remissione sintomatologica (12). Tra i fattori sociali, l'atteggiamento della famiglia e dei caregiver ha una grande

Accepted: March 30, 2015

Published online: April 27, 2015

Indirizzo per la corrispondenza:

Claudio Mencacci

Direttore Neuroscienze A.O.

Fatebenefratelli-Oftalmico, Milano, Italy

claudio.mencacci@unimi.it

rilevanza soprattutto per l'accettazione della malattia e della conseguente terapia farmacologica (13). Un ambiente di vita improntato alla comprensione e al sostegno determina una migliore *compliance* (13). Infine, tra i fattori legati all'individuo, sono estremamente importanti la percezione della malattia e della terapia prescritta, la motivazione a curarla e la fiducia nelle proprie capacità di gestire il trattamento (14).

In relazione soprattutto a questi ultimi fattori l'introduzione del farmaco generico, nell'ambito della terapia antipsicotica, potrebbe determinare un ulteriore potenziale rischio per la *compliance* in termini di percezione della terapia prescritta da parte del paziente. Sarebbe quindi opportuno delineare un quadro dei criteri generali (clinici ed economici) che, allo stato attuale delle leggi e delle conoscenze scientifiche, un clinico dovrebbe conoscere prima di prescrivere un farmaco originale o generico.

Specificità e peculiarità del paziente psicotico nell'ottica della continuità terapeutica

Nonostante gli innegabili progressi associati prima ai neurolettici (*first generation antipsychotics*, FGA) e poi ai più recenti antipsicotici di nuova generazione (*second generation antipsychotics*, SGA), il carico clinico, economico e sociale delle psicosi è molto importante, soprattutto se valutato in termini di prospettiva di vita dei pazienti e dei loro familiari (15).

Con una prevalenza di circa l'1,1% nella popolazione sopra i 18 anni di età, la schizofrenia costituisce una delle principali forme di psicosi (16). Negli Stati Uniti e in Europa, questo disturbo assorbe circa l'1,5-3% del budget sanitario complessivo; la prognosi funzionale sfavorevole della malattia determina inoltre alti costi indiretti (perdita di produttività) a carico della società (17). La schizofrenia costituisce l'ottava causa mondiale di disabilità, espressa in termini di *disability-adjusted life-years* (DALY) nella popolazione compresa tra i 15 e i 34 anni di età (16).

Purtroppo, anche la prognosi clinica della malattia rimane largamente insoddisfacente; nei cinque anni successivi a un episodio acuto, la risposta clinica viene mantenuta nel tempo soltanto nel 30% dei soggetti (15). Nella maggioranza dei casi il decorso della schizofrenia è cronico, caratterizzato dalla presenza di recidive più o meno frequenti, dovute principalmente all'interruzione del trattamento farmacologico prescritto. Una recente metanalisi ha riportato un tasso di recidiva psicotica a un anno dall'interruzione del trattamento del 65%, contro un tasso del 27% per i soggetti che invece hanno continuato la terapia (18). Secondo i risultati di una revisione della letteratura, il tasso di recidiva a un anno (77%) o a due anni (90%) è risultato piuttosto elevato nei soggetti che hanno interrotto i farmaci antipsicotici dopo avere raggiunto la remissione sintomatica, mentre è minore (3%) nei pazienti che continuano la terapia (19).

Il decorso della patologia schizofrenica è legato alla natura tendenzialmente progressiva della malattia, anche se viene fortemente condizionato da variabili psicologiche e sociali, che fanno del soggetto schizofrenico un paziente con tratti di specificità e unicità (20). Studi di neuroimaging hanno ripetutamente documentato, in soggetti schizofrenici, l'alterato funzionamento di aree strategiche, quali la corteccia prefrontale, l'ippocampo, le strutture limbiche e i gangli basali, oltre

a dilatazione ventricolare e perdita di sostanza grigia corticale (21). Danni in una fase precoce del neurosviluppo e, verosimilmente, processi di tipo neurodegenerativo sottendono la compromissione di vari domini cognitivi quali funzioni esecutive, attenzione e memoria. In alcuni pazienti, anche il quoziente d'intelligenza è ai limiti (inferiori) della norma o deficitario (22). In particolare, la compromissione della cognizione sociale comporta nel paziente psicotico la difficoltà a interpretare le informazioni provenienti dall'ambiente, necessarie a strutturare il comportamento attraverso lo sviluppo di adeguate competenze quali collaborazione, partecipazione, autonomia e responsabilità (23). Tale compromissione sembrerebbe incidere in modo rilevante anche sul grado di *compliance* del paziente al trattamento prescritto (23).

Importanza della *compliance* al trattamento

Gli studi sulla *compliance* al trattamento, fenomeno complesso e certamente multifattoriale (Tab. I), riportano tassi costantemente più bassi nelle popolazioni psichiatriche, rispetto a quelle con altre patologie (24). La scarsa consapevolezza di malattia sembra essere un tratto caratteristico soprattutto nei pazienti schizofrenici (25), in relazione ai quali vengono riportati tassi di *non-compliance* a 4 anni tra il 24-60% (24).

La peculiarità dei pazienti psicotici si riflette anche sulle modalità organizzative dei Servizi Psichiatrici. Il modello della continuità della cura fondato sulla presa in carico e sulla multidisciplinarietà dell'équipe curante risulta, infatti, meglio corrispondere alle esigenze della patologia mentale grave, garantendo la continuità di tutti i servizi specialistici e l'integrazione con il territorio. Tuttavia, sono ben note le difficoltà dell'assistenza clinica territoriale e le problematiche connesse all'adeguatezza degli interventi proposti (24).

Inevitabilmente sottesa al concetto di continuità della presa in carico è l'alleanza terapeutica, fondata sulla condivisione delle modalità e degli obiettivi del trattamento tra l'équipe di cura e l'utente. I benefici di un clima empatico e collaborativo nella relazione terapeutica si estendono anche al superamento degli ostacoli, quali la mancanza di insight e lo stigma percepito, che compromettono la *compliance* del paziente e ostacolano l'accesso alle cure. In questo contesto, aspetti non secondari sono la personalizzazione e la semplificazione del trattamento farmacologico. Nel primo caso, è necessario scegliere il farmaco in base alle caratteristiche specifiche del singolo paziente; nel secondo, si tratta di proporre la terapia secondo modalità di somministrazione che determinino il minor disagio possibile al ricevente (26).

Antipsicotici generici e continuità terapeutica

Negli ultimi anni, la maggiore attenzione agli aspetti economici ha imposto l'adozione di alcune misure di contenimento della spesa farmaceutica che, in realtà, potrebbero avere creato qualche conflitto con la "specificità" del paziente psicotico. Tra queste misure si ricordano l'adozione di Prontuari basati sul concetto di equivalenza terapeutica nell'ambito di classi omogenee di trattamento e la diffusione dei farmaci generici (27).

Mentre si continua a discutere in merito agli effettivi vantaggi economici di tali misure, relativamente poco è stato

TABELLA I - Fattori che influenzano la *compliance* nel paziente psicotico

Fattori correlati al paziente	Fattori correlati al trattamento	Fattori correlati al setting terapeutico e alla relazione medico-paziente
Scarsa consapevolezza di malattia	Durata	Tempo di attesa
Deficit cognitivi	Complessità del regime terapeutico	Variabilità dell'équipe curante
Depressione, abuso di sostanze	Eventi avversi	Mancanza di supporto, labilità dell'alleanza terapeutica
Cultura, tratti di personalità	Interferenza con lo stile di vita	Empatia, calore interpersonale

indagato circa le conseguenze da esse determinate nel trattamento dei pazienti psicotici (28).

Anche per gli antipsicotici esistono *case reports*, studi retrospettivi o prospettici, più raramente *randomized clinical trials* in cui si è cercato di valutare se la bioequivalenza, sul piano farmacocinetico, si traducesse in effettiva equivalenza terapeutica. In linea generale i risultati di queste ricerche evidenziano la sicurezza dello *switch* da farmaco originale a farmaco generico, anche se non viene esclusa la possibilità, in casi specifici, della presenza di eventi avversi o di perdita di efficacia della terapia antipsicotica (29). In questi ultimi casi, sono state invocate differenze nella biodisponibilità o nei componenti inattivi tra farmaco generico e farmaco originale (29).

Oltre alla bioequivalenza, vanno tenuti in considerazione altri elementi associati allo *switch* quali gli aspetti psicologici, attitudinali e comportamentali, che spesso risultano rilevanti nella particolare categoria dei pazienti psicotici (28). Ad esempio, è stata segnalata la possibilità che variazioni della forma o del colore delle formulazioni generiche, rispetto a quelle originali, possano generare confusione o diffidenza in soggetti vulnerabili (30). L'esperienza clinica conferma le maggiori difficoltà che si incontrano nei soggetti psicotici, dove il *bias* cognitivo è più rilevante. In un campione di 106 pazienti psicotici/schizofrenici, tramite la somministrazione di un questionario, è stata valutata la disponibilità del soggetto a sostituire con un generico la terapia antipsicotica "originale" (SGA) al momento assunta (31). Il 73% degli intervistati si è dichiarato contrario alla sostituzione, soprattutto se operata dal farmacista (31). Tra le principali motivazioni, figuravano la mancanza di adeguate informazioni e la differenza di forma del generico (31). D'altra parte non è raro che, nei pazienti psicotici, variazioni del colore, del confezionamento, del sapore e della forma del generico, rispetto al farmaco originale, possano essere vissute in maniera persecutoria, ad esempio come tentativi di avvelenamento (31). Aspettative di ridotta efficacia clinica per il timore di ricadute psicotiche, a seguito del passaggio al generico, sono comuni anche nel contesto familiare o nei caregiver dei pazienti psicotici (32). Questi aspetti possono determinare un effetto negativo sulla *compliance* del paziente (soprattutto quello stabilizzato) compromettendo l'esito clinico del trattamento somministrato e annullando i possibili vantaggi economici derivanti dell'impiego dei farmaci generici (32).

Corretta definizione di farmaco equivalente e di bioequivalenza

Secondo l'articolo 10, comma 5, D. Lgs. 219/2006 un farmaco equivalente è: "Un medicinale che ha la stessa composizione

qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità". Pertanto due prodotti sono equivalenti farmaceutici se contengono la stessa quantità di principio attivo, condividono la stessa forma farmaceutica, possiedono standard di qualità identici o comparabili e sono somministrati attraverso la stessa via. Tuttavia essi possono differire in termini di eccipienti, modalità di rilascio, aromi, conservanti ecc., oltre che naturalmente per forma, colore e tipo di confezione.

Tuttavia, il fatto che due composti siano equivalenti farmaceutici non implica automaticamente il concetto di bioequivalenza. Infatti due prodotti si definiscono bioequivalenti se, oltre a essere equivalenti farmaceutici, presentano biodisponibilità così simili dopo somministrazione della stessa dose molare da rendere improbabile che producano differenze rilevanti negli effetti di efficacia e sicurezza. La ditta produttrice, per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio di un medicinale equivalente, è quindi dispensata, salvo casi particolari, dal presentare studi di efficacia e sicurezza in quanto la molecola è già nota, ma dovrà invece produrre dati che dimostrino la bioequivalenza e la qualità rispetto al farmaco originale. Per stabilire la bioequivalenza di due farmaci, si ricorre normalmente a stime indirette. Per fare ciò infatti si confronta il valore medio di alcuni parametri farmacocinetici ottenuti dalla misurazione delle concentrazioni ematiche del farmaco in un gruppo di volontari sani ai quali viene somministrata in due periodi successivi (studio cross-over) una singola dose a digiuno dei due prodotti a confronto (26-38). In particolare vengono considerati la concentrazione sierica di picco (o concentrazione massima, C_{max}), il tempo impiegato per raggiungerla (T_{max}) e il rapporto fra le aree sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) in funzione del tempo fra le due formulazioni a confronto (33).

Gli studi di bioequivalenza si propongono di verificare l'assenza di una differenza clinicamente rilevante mediante la stima di una differenza minima ammissibile. Da qui il concetto di "essential similarity". I limiti imposti dalle Autorità Regolatorie indicano che gli intervalli di confidenza al 90% delle medie dei suddetti parametri devono ricadere nel range 0,80-1,25 (34, 35). Questo intervallo non è arbitrario, ma è dovuto al fatto che il range di diversità che si può avere nelle curve concentrazione/tempo in seguito all'assunzione di due identiche unità posologiche dello stesso farmaco, somministrate a due differenti soggetti dello stesso sesso, peso ed età, è del $\pm 20\%$. L'European Medicines Agency (EMA) e la Food and Drug Administration (FDA) statunitense hanno adottato questo intervallo di confidenza come accettabile per definire bioequivalenti

due prodotti contenenti lo stesso principio attivo. Va tuttavia sottolineato, a differenza di quanto si ritiene, che il range 0,80-1,25 non è riferito a differenze nei valori medi dei parametri cinetici considerati, ma all'intervallo di confidenza al 90% dei loro rapporti. Di conseguenza l'obbligo di presentare un intervallo di confidenza entro i limiti stabiliti spinge i produttori a mantenersi abbastanza vicini al 100%. Infatti le differenze fra prodotto originatore e generico sono di solito contenute entro il 10% di variazione e più spesso entro il 3%.

Si deve infine tenere presente che la bioequivalenza non gode della proprietà transitiva. Infatti due diversi farmaci generici possono essere ciascuno bioequivalente rispetto al loro originatore, ma non bioequivalenti tra loro, proprio in virtù delle suddette tolleranze nel calcolare le differenze fra i prodotti a confronto.

Il farmaco generico quale misura di contenimento della spesa sanitaria

In generale l'utilizzo del farmaco generico o equivalente è legato principalmente a interventi finalizzati al contenimento della spesa farmaceutica. In Italia il primo inquadramento normativo del medicinale generico è contenuto nella Legge 549/1995 (Finanziaria 1996), dove viene anche stabilito che i farmaci a base di un medesimo principio attivo, con uguale via di somministrazione e forma farmaceutica uguale, sono a carico del SSN limitatamente al prezzo più basso fra quelli dei farmaci che presentano le stesse caratteristiche (art. 3 comma 129).

Un successivo intervento volto a favorire l'utilizzo dei farmaci a brevetto scaduto è contenuto nella Legge 388/2000 (Finanziaria 2001), che sancisce la rimborsabilità dei medicinali generici da parte del SSN sulla base di un prezzo di riferimento calcolato come "... prezzo medio ponderato dei medicinali aventi prezzo non superiore a quello massimo attribuibile al generico secondo la legislazione vigente ...". Nella Legge 405/2001 all'art. 7 comma 1, viene ridefinito il prezzo di riferimento che corrisponde al prezzo più basso del farmaco generico disponibile nel normale ciclo distributivo regionale. In seguito la Legge 178/2002 ha modificato il comma 1 dell'art. 7 della Legge 405/2001 estendendo a tutti i farmaci generici (*branded* e *unbranded*) il riferimento al prezzo più basso. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) redige mensilmente una "lista di trasparenza" che contiene i farmaci a brevetto scaduto di fascia A con i relativi prezzi di riferimento, e con la successiva Legge 122/2010 è attribuito ad AIFA il compito di fissare per i medicinali equivalenti il prezzo massimo di rimborso per confezione a parità di principio attivo, di dosaggio, di forma farmaceutica, di modalità di rilascio e di unità posologiche. Resta quindi a carico dell'assistito la differenza tra il prezzo di vendita e quello di rimborso nel caso di dispensazione di medicinali con le stesse caratteristiche ma prezzo di vendita più alto di quello di rimborso. Infine le norme più recenti sulla modalità di prescrizione e sulla sostituibilità dei farmaci equivalenti sono contenute nella Legge 27/2012 che all'art. 11 comma 12 stabilisce: "Il medico, nel prescrivere un farmaco, è tenuto, sulla base della sua specifica competenza professionale, ad informare il paziente dell'eventuale presenza in commercio di medicinali aventi uguale composizione in principi attivi, nonché forma farmaceutica, via di somministrazione,

modalità di rilascio e dosaggio unitario uguali. Il farmacista, qualora sulla ricetta non risulti apposta dal medico l'indicazione della non sostituibilità del farmaco prescritto, dopo aver informato il cliente e salvo diversa richiesta di quest'ultimo, è tenuto a fornire il medicinale prescritto, quando nessun medicinale fra quelli indicati nel primo periodo del presente comma abbia prezzo più basso ovvero, in caso di esistenza in commercio di medicinali a minor prezzo rispetto a quello del medicinale prescritto, a fornire il medicinale avente prezzo più basso" e nella Legge 135/2012 che all'art. 11bis riporta: "Il medico che curi un paziente, per la prima volta, per una patologia cronica, o per un nuovo episodio di patologia non cronica, per il cui trattamento sono disponibili più medicinali equivalenti, è tenuto ad indicare nella ricetta del SSN la sola denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco. Il medico ha facoltà di indicare altresì la denominazione di uno specifico medicinale a base dello stesso principio attivo; tale indicazione è vincolante per il farmacista ove in essa sia inserita, corredata obbligatoriamente di una sintetica motivazione, la clausola di non sostituibilità di cui all'articolo 11, comma 12, del Decreto-legge 24 gennaio 2012, n. 1, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 marzo 2012, n. 27".

Discussione e conclusioni

I disturbi relativi alle malattie mentali rivestono un'importanza crescente in tutti i Paesi industrializzati per il numero dei soggetti colpiti, per l'elevato carico di disabilità e per i costi sostenuti dai servizi sanitari e dalla società. Nelle patologie psichiatriche, e in particolare nella schizofrenia, la terapia cronica può avere una ridotta efficacia a causa di una scarsa *compliance* al trattamento farmacologico prescritto. Tra i numerosi fattori che possono condizionare la *compliance*, una posizione significativa è stata riconosciuta alla percezione che il paziente associa a ogni forma di medicamento (36). Il passaggio da un farmaco originale a uno generico, come documentato in letteratura, potrebbe aumentare il bisogno del paziente di contatti con il clinico o con le strutture sanitarie (37).

Il farmaco generico o equivalente si è affermato nel tempo principalmente come strumento di contenimento della spesa farmaceutica. È indubbio infatti che l'utilizzo di questi farmaci abbia rappresentato e rappresenti tutt'ora una voce di risparmio per le Autorità Regolatorie. Tale risparmio deve avvenire però garantendo che il paziente percepisca come "corretta" la terapia prescritta, ovvero che si senta curato (38). Se così non fosse, sarebbe elevata la possibilità che lo stesso paziente interrompa il trattamento farmacologico, annullando il vantaggio economico associato all'impiego del farmaco generico (38).

In accordo con quanto detto in questa sede, vengono di seguito riportate alcune indicazioni per una buona gestione della terapia antipsicotica:

1. in considerazione della riconosciuta affidabilità dei generici, pazienti psicotici di nuova diagnosi o *naïve* al trattamento possono iniziare il trattamento direttamente con un farmaco generico;
2. lo *switch* a un farmaco generico in pazienti psicotici dovrebbe sempre avvenire esaminando, in un approccio psicoeducativo, le modalità, i vantaggi e gli eventuali rischi,

- tenendo contestualmente conto delle opinioni dei pazienti per correggerne, ove possibile, le convinzioni più chiaramente disfunzionali;
3. lo *switch* a un farmaco generico in soggetti già in trattamento deve essere attuato in una fase di stabilità psicopatologica e dovrebbe essere evitato o rinviato nei casi di accertato rischio per la *compliance* del paziente al trattamento;
 4. in tutti i casi in cui il passaggio al generico non sia ritenuto opportuno, o debba essere procrastinato, occorre assicurare la contestuale disponibilità del farmaco originale di marca abitualmente assunto dal paziente, per garantire la necessaria continuità terapeutica;
 5. il passaggio da un generico all'altro andrebbe, di norma, evitato. È possibile, infatti, che esista una variazione di parametri farmacocinetici significativi dal punto di vista della risposta clinica, tra vari generici e il farmaco originale (33, 38);
 6. infine, in ogni caso, devono essere attuati tutti gli interventi necessari a consolidare l'adesione del paziente mirando, in un'ottica di continuità terapeutica, alla stabilizzazione della sintomatologia e alla prevenzione delle recidive.

Disclosures

Financial support: This research was made possible by the financial support of Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest.

Bibliografia

1. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=171&area=salute%20mentale&menu=vuoto (ultimo accesso 22 ottobre 2014).
2. de Girolamo G, Polidori G, Morosini P, et al. Prevalenza dei disturbi mentali comuni in Italia, fattori di rischio, stato di salute ed uso dei servizi sanitari. Il progetto ESEMeD-WMH. *Epidemiologia e psichiatria sociale* 2005;14 (Suppl. al n. 4):1-100.
3. Faravelli C, Abrardi L, Bartolozzi D, et al. The Sesto Fiorentino study: point and one-year prevalences of psychiatric disorders in an Italian community sample using clinical interviewers. *Psychother Psychosom.* 2004;73(4):226-34.
4. Gigantesco A, Palumbo G, Mirabella F, et al. Prevalence of psychiatric disorders in an Italian town: low prevalence confirmed with two different interviews. *Psychother Psychosom.* 2006;75:170-6.
5. De Girolamo G, Polidori G, Morosini P, et al. La prevalenza dei disturbi mentali in Italia. Il progetto ESEMeD-WMH. Una sintesi. <http://www.epicentro.iss.it/temi/esemed.pdf> (ultimo accesso 22 ottobre 2014)
6. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=171&area=salute%20mentale&menu=vuoto (ultimo accesso 22 ottobre 2014).
7. Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: empirical and clinical findings. *Schizophr Bull.* 1997;4:637-51.
8. Rice DP. The economic impact of schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl 1:4-6.
9. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry.* 1999;60 Suppl. 21:25-30.
10. Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry.* 2003;64 Suppl 16:10-3.
11. Fenton WS, McGlashan TH. We can talk: individual psychotherapy for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997;154(11):1493-5.
12. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(11):1308-15.
13. Razali MS, Yahya H. Compliance with treatment in schizophrenia: a drug intervention program in a developing country. *Acta Psychiatr Scand.* 1995;91(5):331-5.
14. Grunebaum MF, Weiden PJ, Olfson M. Medication supervision and adherence of persons with psychotic disorders in residential treatment settings: a pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(5):394-9.
15. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature.* 2010;468(7321):187-93.
16. Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S. Prediction and prevention of schizophrenia: what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry.* 2011;10(3):165-74.
17. Cortesi PA, Mencacci C, Luigi F, et al. Compliance, persistence, costs and quality of life in young patients treated with antipsychotic drugs: results from the COMETA study. *BMC Psychiatry.* 2013;13:98.
18. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379(9831):2063-71.
19. Zipursky RB, Menezes NM, Streiner DL. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res.* 2014;152(2-3):408-14.
20. Altamura AC, Aguglia E, Bassi M, et al. Rethinking the role of long-acting atypical antipsychotics in the community setting. *Int Clin Psychopharmacology.* 2012;27:336-49.
21. Agarwal N, Port JD, Bazzocchi M, Renshaw PF. Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology.* 2010;255(1):23-41.
22. Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(213):11-37.
23. Kane JM, Kishimoto T, Correll CU. Non-adherence to medication in patients with psychotic disorders: epidemiology, contributing factors and management strategies. *World Psychiatry.* 2013;12(3):216-26.
24. Lehrer DS, Lorenz J. Anosognosia in schizophrenia: hidden in plain sight. *Innov Clin Neurosci.* 2014;11(5-6):10-7.
25. Ozomaro U, Wahlestedt C, Nemeroff CB. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Med.* 2013;11:132.
26. Dunne S, Shannon B, Dunne C, Cullen W. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:1
27. Carbon M, Correll CU. Rational use of generic psychotropic drugs. *CNS Drugs.* 2013;27(5):353-65.
28. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: a literature review. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(6):750-60.
29. Hassali MA, Kong DCM, Stewart K. Utilisation of generic medicines in the Australian Healthcare System. *J Generic Med.* 2004;2(1):42-52.
30. Roman B. Patients' attitudes towards generic substitution of oral atypical antipsychotics: a questionnaire-based survey in a hypothetical pharmacy setting. *CNS Drugs.* 2009;23(8):693-701.
31. Nuss P, Taylor D, De Hert M, Hummer M. The generic alterna-

- tive in schizophrenia: opportunity or threat? *CNS Drugs*. 2004; 18(12):769-75.
32. Treur M, Heeg B, Möller HJ, et al. A pharmaco-economic analysis of patients with schizophrenia switching to generic risperidone involving a possible compliance loss. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:32.
 33. Borgherini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther*. 2003;25:1578-92.
 34. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation on bioequivalence. European Medicines Agency, January 2010.
 35. Food and Drug Administration. The FDA's drug review process: ensuring drugs are safe and effective. 2002. http://www.fda.gov/Fdac/features/2002/402_drug.html
 36. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry*. 2002;63: 384-90.
 37. Scaglione F, Ferrari PM, Galeazzi P. Bioequivalenza ed equivalenza terapeutica: un problema in psichiatria? Pisa: Pacini editore, 2013.
 38. Krauss GL, Caffo B, Chang YT, et al. Assessing bioequivalence of generic antiepilepsy drugs. *Ann Neurol*. 2011;70(2):221-8.